

UDC 616.127-005.8:616.379-008.64:616.151
doi.org/10.32345/USMYJ.1(109).2019.11-17

Карпенко Олена

Аспірант кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О.Богомольця, Україна

ВПЛИВ АНТИТРОМБОЦИТАРНОГО ЛІКУВАННЯ НА АГРЕГАЦІЙНУ ЗДАТНІСТЬ ТРОМБОЦИТІВ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ТА У ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ

***Анотація** Кількість хворих на цукровий діабет (ЦД) неухильно зростає і таке стрімке збільшення призводить до зростання кардіоваскулярних подій, здебільшого внаслідок ішемічної хвороби серця (ІХС), при якій коронарний атеросклероз та його прогресування є однією із причин смертності. Перебіг атеросклерозу тісно пов'язаний із станом системи гемостазу. Основу розвитку атеросклерозу складає саме артеріальний тромбоз, при цьому активація тромбоцитів відіграє провідну роль у порушенні гемостазу при ІХС, підвищуючи ризик тромботичних ускладнень. На сьогодні дані про взаємозв'язок різних ланок гемостазу у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД є неоднозначними, ускладнюючи прогнозування несприятливих наслідків з урахуванням стану тромбоцитарного гемостазу.*

Враховуючи актуальність теми метою даного дослідження було оцінити спонтанну та індуковану агрегацію тромбоцитів у пацієнтів з різними формами гострої ІХС (ГІХС) та виявити особливості агрегаційної активності тромбоцитів при поєднанні ГІХС та ЦД.

Адекватне зниження функціональної активності тромбоцитів у пацієнтів із ІХС, які отримують антитромбоцитарне лікування, є основою ефективної профілактики тромбоутворення в коронарних судинах та розвитку несприятливих серцево-судинних подій. Проте згідно отриманих даних, найбільша активація тромбоцитарного гемостазу спостерігалася у групі хворих із ГІХС у поєднанні з ЦД 2 типу, де відзначалося достовірне (відносно групи контролю) підвищення рівня спонтанної агрегації тромбоцитів у 4,6 разів. В той час, як відсоток хворих, у яких підвищувались вище зазначені показники був достовірно меншим у групі хворих на ГІХС без порушень вуглеводного обміну. У пацієнтів з ГІХС у поєднанні з ЦД 2 типу спостерігалася також активація швидкості спонтанної агрегації, що на 30 % прискорювало формування агрегатів у порівнянні з групою ізольованої ГІХС ($p < 0,05$). При вивченні індукованої агрегації тромбоцитів враховувалось, що пацієнти обох груп отримували подвійну антитромбоцитарну терапію, що мало суттєво позначитись на їх активності. Проте, очікуване пригнічення агрегаційного потенціалу виявилось лише при дії арахідонової кислоти (АК). Так, ступінь агрегації тромбоцитів у відповідь на АК у групі I був у 1,9 рази достовірно нижчим за контрольні значення 18,8% [12,1; 26,4], у групі II – у 1,5 рази і становив 24,38% [21,5; 32,9] ($p < 0,001$ для обох випадків). За даними АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів вплив антиагрегантних препаратів виявився менш ефективним. Так, помірне зменшення ступеню АДФ-агрегації спостерігалось лише в групі ізольованої ГІХС, показники якої були в 1,42 рази нижчими, ніж в контролі ($p < 0,01$). Таким чином, проведення подвійної антитромбоцитарної терапії супроводжувалось ефективним зниженням тромбоцитарних функцій лише у групі хворих з ізольованою ГІХС.

Ключові слова: агрегація тромбоцитів, резистентність, цукровий діабет.

Вступ. Вчення про гемостатичну функцію крові вже давно стало одним з найважливіших і найцікавіших розділів фізіології і медицини. Підтримка рідкого стану крові і цілісності стінок судин - одна з основних умов збереження гомеостазу, порушення якого може призвести до

важкої патології і загибелі організму, що знайшли відображення у ряді робіт, проведених ще у ХХ сторіччі (Кудряшов Б.А., 1975; Гаврилов О.К., 1981; Калішевський Т.М., 1982).

Реактивність тромбоцитарної складової розглядається останнім часом як провідна ланка розвитку, перебігу та формування ускладнень багатьох захворювань. І у цьому зв'язку найбільш часте на сьогоднішній день та загрозливе поєднання становить ішемічна хвороба серця (ІХС) та цукровий діабет (ЦД). Саме судинні ускладнення ЦД вважаються найбільш частою причиною ранньої інвалідизації та смерті цієї когорти хворих (Балаболкін М.І., 2000; Балуда М.В., & Новікова І.В., 1995; Дедов І.І., 2003). У той же час, рання діагностика і ефективна терапія цих грізних захворювань можуть відстрочити або запобігти розвитку ускладнень. Разом з тим, до цих пір остаточно не вирішено питання про причини розвитку діабетичних ускладнень. Встановлено, що при діабеті спостерігаються гемокоагуляційні та реологічні порушення, які супроводжуються дисфункцією ендотелію (Боровіков І.Н., Амінів Н.В., & Сальцева М.Т., 2002; Ferroni, P., Basili, S., Falco, A., & Davì, G., 2004; Кузнік Б.І., Бишевський А.С., & Вітковський Ю.А., 2007; Северин А.С., & Шестакова М.В., 2004). Відомо, що ЦД 2 типу виникає в більш старшому віці, що неминуче повинно позначитися на стані системи гемостазу, особливо його початкової – тромбоцитарної – ланки, що обумовило включення антиагрегантів у схеми лікування таких пацієнтів.

Ефективність та безпечність проведеної антитромбоцитарної терапії в ранні і віддалені терміни після судинної події можуть оцінюватися як за допомогою клінічного аналізу, так і лабораторними методами, до яких належить вивчення спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів. Особливої актуальності застосування лабораторних методів контролю набуло у зв'язку із виявленою останнім часом резистентністю до найбільш розповсюджених антитромбоцитарних препаратів – ацетилсаліцилової кислоти (АСК) та клопідогрелю, яка за даними різних авторів, сягає 50 % та 27 % відповідно. Найінформативнішим за цих умов є вивчення залежних від механізму дії препаратів різновидів агрегації тромбоцитів – АДФ-індукованої для оцінки дії клопідогрелю та індукованої арахідоновою кислотою (АК) для оцінки впливу АСК.

Огляд літератури. Істотну роль в механізмі гомеостатичного балансу системи гемостазу відіграє взаємодія між плазмовою та клітинною ланкою. Кожна клітина крові, як і будь-яка жива клітина, являє собою рухливу саморегулюючу систему, яка для здійснення гомеостатичної функції містить велику кількість згортуючих і протизгортуючих факторів. Це стосується перш за все еритроцитів і тромбоцитів.

Тромбоцити - невеликі (2-4 мкм діаметром) дисковидні без'ядерні клітини або навіть клітинні фрагменти, що утворюються при фрагментації своїх попередників - мегакаріоцитів у кістковому мозку. Вони циркулюють в кровотоці і реагують на пошкодження судини. Їх агрегація в місці пошкодження є основним етапом процесу формування згустку, що забезпечує як функціонування нормального гемостазу (зупинки кровотечі), так і розвиток патологічного тромбозу (перекривання просвіту судини), пов'язаного з порушеннями роботи серцево-судинної системи, який вважається провідною причиною смертності та інвалідності в розвинених країнах світу.

Активність тромбоцитів істотним чином варіює як у здорових осіб, так і хворих з різною серцево-судинною патологією (Freynhofer et al., 2015; De Gaetano, G., Santimone, I., Gianfagna, F., Iacoviello, L., & Cerletti, C., 2012; Thompson, C. B., & Jakubowski, J. A., 1988; Yakushkin V.V., Zyuryaev I.T., & Khaspekova S.G., 2011). Більш того, підвищена агрегаційна активність тромбоцитів може бути фактором ризику тромботичних подій.

Подібні взаємозв'язки були продемонстровані в багатьох роботах при обстеженні хворих, які отримують антиагрегантну терапію (головним чином при застосуванні антагоністів P2Y12 рецепторів аденозиндифосфату (АДФ) - клопідогрелю та прасугрелю) (Aradi et al., 2015; Larsen et al., 2017; Reny et al., 2016). Було також доведено варіабельність низки фенотипових характеристик тромбоцитів, як їх розмір, наявність так званих ретикулярних тромбоцитів («молодих» форм з підвищеною кількістю РНК), рівень експресії молекул клітинної адгезії і

ряду інших. Багато з цих показників можуть, у свою чергу, впливати і на активність основного пулу зрілих тромбоцитів (De Gaetano, G., Santimone, I., Gianfagna, F., Iacoviello, L., & Cerletti, C., 2012; Thompson, C. V., & Jakubowski, J. A., 1988).

Окрім цього, не втрачає значущості аналіз спонтанної агрегації тромбоцитів, що відображає нативну активність тромбоцитів у кров'яному руслі. Спонтанна агрегація представляє собою процес утворення мікроагрегатів, ініційований при перемішуванні суспензії тромбоцитів без додавання екзогенних індукторів. Відомо, що спонтанна агрегація іноді виявляється у здорових осіб, підвищена у хворих серцево-судинними захворюваннями і, за даними окремих досліджень, може бути чинником ризику розвитку тромботичних подій (Aleil et al., 2005).

Мета дослідження

Оцінити спонтанну та індуковану агрегацію тромбоцитів з використанням арахідонової кислоти (АК) та АДФ у пацієнтів з різними формами гострої ІХС (ГІХС) та виявити особливості агрегаційної активності тромбоцитів при поєднанні ГІХС та ЦД.

Матеріали і методи

Дослідження виконувалось на кафедрі пропедевтики внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. У процесі дослідження нами було обстежено 60 осіб, які знаходилися на лікуванні у відділенні невідкладної кардіології Київської міської клінічної лікарні №1: 30 хворих на ГІХС (І група), 30 хворих на ГІХС у поєднанні з ЦД (ІІ група) та 15 практично здорових (контрольна група). Серед обстежених хворих чоловіків було 30 (50%), жінок – 30 (50%). Середній вік хворих становив $64,2 \pm 10,01$ років (від 40 до 84 років). Первинне обстеження проводилось у першу добу після госпіталізації хворого.

Всі хворі отримували лікування згідно з протоколами ведення пацієнтів з ГІХС з елевацією та без елевації сегменту ST, нестабільною стенокардією. Пацієнти отримували антитромбоцитарне лікування ацетилсаліциловою кислотою та клопідогрелем. При обстеженні хворих використовувалась алгоритмізована стандартна тематична карта, яка включала розділи анамнезу, загального клінічного, інструментального та лабораторного дослідження.

Вивчення гемостатичних параметрів у венозній крові проводилось одразу при надходженні хворого у відділення невідкладної кардіології. Забір крові здійснювався з ліктьової вени і відповідав усім умовам, що висувуються до коагулологічних досліджень, із застосуванням закритої 3-компонентної вакуумної системи та пробірки з 3,8% буферним розчином цитрату натрію у співвідношенні крові до антикоагулянту 9:1.

Дослідження проводили в збагаченій тромбоцитами плазмі та у бідній на тромбоцити плазмі.

Вивчення функціональної активності тромбоцитів здійснювалось на лазерному агрегометрі Viola Aggregation Analyser з комп'ютеризованим аналізом кривих світлопропускання та особливостей агрегатів тромбоцитів. При цьому вивчали наявність спонтанної агрегації тромбоцитів та стимульовану агрегацію. В якості індукторів агрегації застосовувались АДФ ("Reanal") у кінцевій концентрації $1,5 \times 10^{-6}$ М та арахідонову кислоту ("Reanal") у кінцевій концентрації $1,2 \times 10^{-6}$ М. Всі індуктори використовувались у низьких концентраціях, що узгоджується із сучасними уявленнями та вимогами до досліджень агрегаційних властивостей тромбоцитів при тромбофілічних станах.

Результати дослідження оброблялися за допомогою статистичних методів. При оцінці кожної групи показників оцінювався тип розподілу показника – нормальний (гаусів) розподіл чи такий, що відрізняється від нормального. Нормальність розподілу оцінювали за допомогою тесту Шапіро-Уїлкі та Колмогорова-Смірнова. Даними тестами оцінювали нульову гіпотезу (відсутність різниці між досліджуваними ознаками).

Для центрування змінних використовували середні значення або медіани груп інтерквартильного розмаху (показники 25-го та 75-го перцентилля), у тому випадку, якщо дані не

задовольняли нормальному розподілу. Для попарного порівняння груп використовувався критерій U - Манна-Уїтні.

Результати дослідження

При аналізі агрегаційної здатності тромбоцитів, а саме – показника спонтанної агрегації, виявлено, що в обох досліджуваних групах її ступінь достовірно відрізнявся від групи контролю: у групі I був у 2,5 рази вищий, у групі II – у 4,6 разів відповідно перевищував значення здорових осіб ($p < 0,001$ для обох випадків). У пацієнтів з ГІХС у поєднанні з ЦД 2 типу спостерігалась також активація швидкості спонтанної агрегації, що на 30 % прискорювало формування агрегатів у порівнянні з групою ізольованої ГІХС ($p < 0,05$). Доречі, середній розмір агрегатів достовірно зростав у обох групах хворих порівняно із контролем (табл.1).

Таблиця 1

Показники функціональної активності тромбоцитів у обстежених різних груп

Показник	Група			p I-II
	I	II	Контроль	
Ступінь спонтанної агрегації, %	2,21 [1,5; 2,7]**	4,04 [2,9; 5,6]**	0,88 [0,5; 1,1]	0,000053
Швидкість спонтанної агрегації, %	2,32 [1,4; 3,0]	3,01 [2,1; 4,2]*	1,64 [1,3; 2,8]	0,023
Середній розмір агрегатів	1,39 [1,0; 2,5]*	1,87 [1,26; 3,1]**	1 [0,9; 1,1]	0,057
Ступінь АК індукованої агрегації, %	18,8 [12,1; 26,4]**	24,38 [21,5; 32,9]*	36,4 [32,0; 42,6]	0,018
Швидкість АК індукованої агрегації, %/хв	17,4 [10,0; 29,4]*	16,75 [12,3; 26,0]**	41,9 [24,1; 56,0]	0,64
Ступінь АДФ індукованої агрегації, %	30,6 [12,8; 46,4]*	44,35 [39,9; 60,2]	43,5 [36,5; 52,6]	0,0004
Швидкість АДФ індукованої агрегації, %/хв	30,43 [10,4; 81,1]	58,5 [20,4; 88,1]	48,9 [44,4; 73,5]	0,14

Примітки:

1. p I-II - вірогідність різниці показників між хворими I групи та II групи,
2. * – вірогідність різниці відносно групи контролю $p < 0,01$,
3. ** - вірогідність різниці відносно групи контролю $p < 0,001$.

При вивченні індукованої агрегації тромбоцитів враховувалось, що пацієнти обох груп отримували подвійну антитромбоцитарну терапію, що мало суттєво позначитись на їх активності. Проте, очікуване пригнічення агрегаційного потенціалу виявилось лише при дії АК. Так, ступінь агрегації тромбоцитів у відповідь на АК у групі I був у 1,9 рази достовірно нижчим за контрольні значення 18,8% [12,1; 26,4], у групі II – у 1,5 рази і становив 24,38% [21,5; 32,9] ($p < 0,001$ для обох випадків). Звертало на себе уваго, що у пацієнтів із ЦД ступінь АК-

індукованої агрегації тромбоцитів на 29,7 % перевищував значення групи ГІХС без ЦД ($p=0,018$). При цьому швидкість агрегаційного процесу між порівнюваними групами хворих не відрізнялась і була практично в 2,5 рази меншою за показники контрольної групи.

Отже, застосування АСК, основною точкою дії якої є вплив на метаболізм АК, більшою мірою саме уповільнювало агрегаційний процес, причому цей механізм не залежав від наявності ЦД у хворих на ІХС. У той час як виразність пригнічення ступеню АК-агрегації асоціювалось із супутнім ЦД (його поєднання із ГІХС супроводжувалось менш адекватною відповіддю на лікування).

Слід зазначити, що за даними АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів вплив антиагрегантних препаратів виявився менше ефективним. Так, помірне зменшення ступеню АДФ-агрегації спостерігалось лише в групі ізольованої ГІХС, показники якої були в 1,42 рази нижчими, ніж в контролі ($p<0,01$). У той же час, у пацієнтів з поєднанням ГІХС та ЦД не тільки не реєструвалось зниження функціональної активності тромбоцитів, а, навпаки, простежувалась чітка тенденція до пришвидшення утворення агрегатів (58,5 [20,4; 88,1] проти 48,9 [44,4; 73,5], $p>0,05$).

Таким чином, проведення подвійної антитромбоцитарної терапії супроводжувалось ефективним зниженням тромбоцитарних функцій лише у групі хворих з ізольованою ГІХС, призводячи до гальмування швидкості та ступеня АК-індукованої агрегації та зменшення ступеня АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів. У хворих із поєднанням ГІХС з ЦД 2 типу на фоні значно збільшеної спонтанної агрегації зберігались високі значення АДФ-агрегації тромбоцитів, отже пригнічення зазнавала лише стимульована АК-агрегація кров'яних пластинок, що свідчило про негативний вплив супутнього ЦД на досягнення оптимального ефекту антитромбоцитарного лікування.

Висновки. У пацієнтів з гострим порушенням коронарного кровообігу виявлені суттєві зміни агрегаційної функції тромбоцитів. Застосовані у роботі найменші ефективні концентрації індукторів агрегації дозволили виявити особливості змін тромбоцитарної активації за умови вживання пацієнтами подвійної антитромбоцитарної терапії.

Показано, що наявність супутнього ЦД 2 типу у хворих із ГІХС зменшує ефективність антитромбоцитарного лікування, що проявляється у відсутності адекватного зниження АДФ-індукованої агрегації при збереженні на високому рівні спонтанної агрегації тромбоцитів, що дозволяє розглядати ЦД 2 типу як додатковий фактор ризику у формуванні агрегаційного потенціалу.

Фінансування: Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

ЛІТЕРАТУРА

- Aleil, B., Ravanat, C., Cazenave, J. P., Rochoux, G., Heitz, A., & Gachet, C. (2005). Flow cytometric analysis of intraplatelet VASP phosphorylation for the detection of clopidogrel resistance in patients with ischemic cardiovascular diseases. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 3(1), 85-92.
- Aradi, D., Kirtane, A., Bonello, L., Gurbel, P. A., Tantry, U. S., Huber, K., ... & Siller-Matula, J. M. (2015). Bleeding and stent thrombosis on P2Y12-inhibitors: collaborative analysis on the role of platelet reactivity for risk stratification after percutaneous coronary intervention. *European heart journal*, 36(27), 1762-1771.
- Balabolkin M.I., (2000). *Diabetologia*, Moskva, 672 [in Russian].
- Baluda M.V., & Novikova I.V. (1995). Sostoianie antitrombogennoi aktivnosti stenki sosudov u bolnykh sakharnym diabetom b sposoby ee korrakcii. *Patologiya gemokoaguliacii*, Moskva, (Vol.1), 18-20 [in Russian].
- Borovikov I.N., Aminev N.V., & Salceva M.T. (2002). Funkcionalnaia aktivnost trombocitov I antitrombogenicnye svoistva sosudistoi stenki u bolnykh gipertoniei I sakharnym diabetom 2 tipa. *Trombozy, krovotocivost i bolezni sosudov*. 26-27 [in Russian].
- Dedov I.I. (2003). *Osobennosti debiuta I prognoza sosudistykh oslozhenii u bolnykh medlenno progressiruiuschim diabetom vzroslykh*. Moskva, 38 [in Russian].
- Ferroni, P., Basili, S., Falco, A., & Davi, G. (2004). Platelet activation in type 2 diabetes mellitus. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2(8), 1282-1291.
- Freyhofer, M. K., Gruber, S. C., Grove, E. L., Weiss, T. W., Wojta, J., & Huber, K. (2015). Antiplatelet drugs in patients with enhanced platelet turnover: biomarkers versus platelet function testing. *Thrombosis and haemostasis*, 114(09), 459-468.
- De Gaetano, G., Santimone, I., Gianfagna, F., Iacoviello, L., & Cerletti, C. (2012). Variability of platelet indices and function: acquired and genetic factors. In *Antiplatelet Agents* (pp. 395-434). Springer, Berlin, Heidelberg.

O.O. Karpenko. Effects of antiplatelet treatment on thrombocytic aggregating ability in patients with ischemic heart disease and in combination with type 2 diabetes

Kuznik B.I., Byshevskii A.S., & Vitkovskij Ju.A. (2007). Sostoianie sistemy gemostaza i perekisnogo okisleniia lipidov u dekompensovanykh bolnykh sakharnym diabetom. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 1 (29), 19 – 29 [in Russian].

Larsen, P. D., Holley, A. S., Sasse, A., Al-Sinan, A., Fairley, S., & Harding, S. A. (2017). Comparison of Multiplate and VerifyNow platelet function tests in predicting clinical outcome in patients with acute coronary syndromes. *Thrombosis research*, 152, 14-19.

Reny, J. L., Fontana, P., Hochholzer, W., Neumann, F. J., Ten Berg, J., Janssen, P. W., ... & Cuisset, T. (2016). Vascular risk levels affect the predictive value of platelet reactivity for the occurrence of MACE in patients on clopidogrel. *Thrombosis and haemostasis*, 115(04), 823-825.

Severin A.S., & Shestakova M.V. (2004). Narushenie sistemy gemostaza u bolnykh sakharnym diabetom. *Sakharnyi diabet*. (1), 62 – 67 [in Russian].

Stabilna ishemichna khvoroba sercia. Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh. (2016). Derzhavnyi ekspertnyi centr MOZ Ukrainy [in Ukrainian].

Thompson, C. B., & Jakubowski, J. A. (1988). The pathophysiology and clinical relevance of platelet heterogeneity. *Blood*, 72(1), 1-8.

Unifikovanyi klinichniy protokol ekstrenoi, pervynnoi, vtorynnoi ta tretynnoi meduchnoi dopomogy ta medychnoi reabilitacii: gostryi koronarnyi syndrom. (2014). Nakaz MOZ Ukrainy [in Ukrainian].

Yakushkin V.V., Zyuryaev I.T., & Khaspekova S.G. (2011). Glycoprotein IIb-IIIa content and platelet aggregation in healthy volunteers and patients with acute coronary syndrome. *Platelets*, 22: 243-251.

EFFECTS OF ANTIPLATELET TREATMENT ON THROMBOCYTIC AGGREGATING ABILITY IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND IN COMBINATION WITH TYPE 2 DIABETES

Karpenko Olena Oleksandrivna

Postgraduate Student Department of propaedeutic of internal medicine #1 Bogomolets National Medical University

Abstract. The number of diabetes mellitus (DM) is steadily increasing and such a rapid increase will lead to an increase in cardiovascular events, mainly due to coronary heart disease (CHD), in which coronary atherosclerosis and its progression is one of the causes of mortality. The course of atherosclerosis is closely related to the state of the hemostasis system. The basis for the development of atherosclerosis is arterial thrombosis, with the activation of platelets playing a leading role in the disruption of hemostasis in coronary heart disease, increasing the risk of thrombotic complications. At present, data on the relationship of different hemostasis units in coronary heart disease in combination with diabetes are mixed, complicating the prognosis of adverse effects taking into account the status of platelet hemostasis.

Given the relevance of the topic, the purpose of this study was to evaluate the spontaneous and induced platelet aggregation in patients with various forms of acute coronary heart disease (ACHD) and to identify features of platelet aggregation activity in the combination of ACHD and DM.

Adequate reduction of platelet functional activity in patients with coronary heart disease receiving antiplatelet treatment is the basis for effective prevention of thrombus formation in the coronary vessels and the development of adverse cardiovascular events. However, according to the data obtained, the highest activation of platelet hemostasis was observed in the group of patients with ACHD in combination with DM, which showed a significant (relative to the control group) increase in the level of spontaneous platelet aggregation by 4.6 times. At the same time, the percentage of patients who had increased the above indicators was significantly lower in the group of patients with ACHD without disorders of carbohydrate metabolism. In patients with ACHD in combination with DM, activation of the spontaneous aggregation rate was also observed, which accelerated the formation of aggregates by 30% compared with the isolated ACHD group ($p < 0.05$). In the study of induced platelet aggregation, it was taken into account that patients in both groups received dual antiplatelet therapy, which had a significant effect on their activity. However, the expected inhibition of aggregation potential was revealed only by the action of arachidonic acid (AA). Thus, the degree of platelet aggregation in response to AA in group I was 1.9 times significantly lower than the control values of 18.8% [12,1; 26,4], in group II - 1,5 times and made 24,38% [21,5; 32,9] ($p < 0.001$ for both cases). According to ADP-induced platelet aggregation, the effect of antiplatelet drugs was less effective. Thus, a moderate decrease in the degree of ADP-aggregation was observed only in the group of isolated ACHD, whose indicators were 1.42 times lower than in the control group ($p < 0.01$). Thus, dual antiplatelet therapy was accompanied by an effective reduction in platelet function only in the group of patients with isolated ACHD.

Keywords: platelet aggregation, resistance, diabetes mellitus.

Manuscript is received 18.02.2019

Manuscript is accepted 20.03.2019